

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Shin-ichiro KOBAYASHI et al.

Appl. No: : Not Yet Assigned (U.S. National Phase of PCT/JP03/00251) **PCT Branch**

Filed : Concurrently Herewith (I.A. Filed January 15, 2003)

For : PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING 2,2-DICHLORO-12-(4-CHLOROPHENYL)-DODECANOIC ACID

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application No. 2002-007022, filed January 16, 2002. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United Stated designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
Shin-ichiro KOBAYASHI et al.

Leslie J. Dwyer Reg. No.
Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027
33,329

July 14, 2004
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

10/500463

PCT/JP03/00251

Rec'd PCT/JP 14 JUL 2004

15.01.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月16日

REC'D 14 MAR 2003

出願番号

Application Number:

特願2002-007022

PCT

[ST.10/C]:

[JP2002-007022]

出願人

Applicant(s):

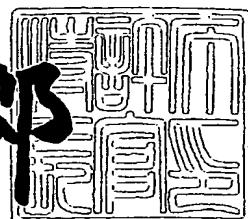
興和株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3010121

【書類名】 特許願

【整理番号】 A11653M

【提出日】 平成14年 1月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県富士市大野新田332-1 青雲寮331号

【氏名】 小林 伸一郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県富士市水戸島1-5-1-302

【氏名】 高野 仁一郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県富士市鈴川西町1-17-9

【氏名】 川島 弘行

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県静岡市馬場町74

【氏名】 篠田 泰雄

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県三島市西若町6-10-203

【氏名】 稲木 敏男

【特許出願人】

【識別番号】 000163006

【氏名又は名称】 興和株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸含有医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む医薬組成物。

【請求項2】 混合物が練合物である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムの配合比が10:1~1:20である請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化剤であって、クロスカルメロースナトリウムを含む安定化剤。

【請求項5】 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化方法であって、2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を調製する工程を含む安定化方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性に優れた医薬組成物に関する。

【0001】

【従来の技術】

2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸は、低血糖症の同時的危険性を伴わずに高い血糖レベルを正常化させるとともに、トリグリセラيد、コレステロール及びフィブリノーゲンを低下させるなどの価値ある薬理学

的性質を有し、真正糖尿病の治療薬として有望である（特表平10-510515号公報）。しかしながら、該化合物は経時的に分解し含量低下を引き起こすため、製剤中の安定性の改善が求められていた。

【0002】

水分や酸素による不安定化の防止策として一般的にはワックスコーティングを薬物に施したり、水分を保持する性質をもつトウモロコシデンプンを配合する方法や窒素置換して保存する方法等が挙げられる。もっとも、該化合物にワックスコーティングを施すと薬物の溶出遅延が生じ、また水分を十分に保持できる量のトウモロコシデンプンを配合しても十分な効果が得られず、打錠時の成形性も悪化するなどの問題がある。また、窒素置換による保存方法でも安定化効果に乏しく、製造工程が煩雑になるので好ましくない。従って、該化合物の安定性を改善するための手段の開発が求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の課題は、2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性に優れた医薬組成物を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく銳意研究を重ねた結果、2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸とクロスカルメロースナトリウムとを混合物状態で維持すると、該混合物中における2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸の安定性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を含む医薬組成物である。

本発明の好ましい態様によれば、混合物が練合物である上記の医薬組成物；及び2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及び

そのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムの配合比が10:1~1:20である上記の医薬組成物が提供される。

別の観点からは、本発明により、2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化剤であって、クロスカルメロースナトリウムを含む安定化剤が提供される。

さらに別の観点からは、本発明により、2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の安定化方法であって、2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物を調製する工程を含む安定化方法が提供される。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明の医薬組成物は、有効成分として2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質を含有する。塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及びアルキルアンモニウム塩等があり、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩又はテトラメチルアンモニウム塩等が挙げられる。エステルとしては、例えばC1~C6の脂肪族アルコールとのエステルがあり、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル及びイソプロピルエステル等が挙げられる。上記物質の中でも、特に2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸のナトリウム塩が好ましい。

2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸は、例えば特表平10-510515号公報に記載された方法で製造することができ、塩又はエステルも通常の手段により当業者が容易に製造可能である。

【0007】

本発明に用いるクロスカルメロースナトリウムは、カルボキシメチルセルロー

スナトリウムの架橋重合物であり、例えばアクジゾル（旭化成（株）製）等が市販されている。本化合物は賦形剤、崩壊剤、崩壊補助剤として当業界で汎用されており、当業者に容易に入手可能である。

【0008】

2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)ードデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムの混合物中での両者の配合比は特に限定されないが、例えば、上記物質とクロスカルメロースナトリウムの比が1.0:1~1:2.0であることが好ましく、2:1~1:1.5が特に好ましい。

【0009】

さらに本発明の医薬組成物には、上記の成分の他に、医薬の製造に通常用いられる製剤用添加物の1種又は2種以上を所望に応じて添加することが可能である。そのような製剤用添加物として、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等が挙げられる。

【0010】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、デンプン類、結晶セルロース、ショ糖、マンニトール、キシリトール、硬化油、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して10~95重量%が好ましく、より好ましくは30~90重量%であり、特に好ましくは60~80重量%である。

【0011】

結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ゼラチン、プルラン等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して1~10重量%が好ましく、より好ましくは2~8重量%であり、特に好ましくは3~6重量%である。

【0012】

崩壊剤としては、例えば、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム

等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して2~25重量%が好ましく、より好ましくは3~15重量%であり、特に好ましくは4~10重量%である。

【0013】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられ、その配合量は、組成物全量に対して0.01~5.0重量%が好ましく、より好ましくは0.1~2.0重量%であり、特に好ましくは0.5~1.0重量%である。

【0014】

上記の製剤用添加物を用いる場合、2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質の配合量は、医薬組成物全量に対して0.1~30重量%が好ましく、より好ましくは0.1~20重量%であり、特に好ましくは0.1~10重量%であり、クロスカルメロースナトリウムの配合量は、医薬組成物全量に対して0.1~30重量%が好ましく、より好ましくは0.1~20重量%であり、特に好ましくは0.1~10重量%である。

【0015】

本医薬組成物は、所定量の2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとをV型混合機等により混合することにより調製できる。必要に応じて、上記混合物の調製の際に賦形剤、崩壊剤、結合剤などの製剤用添加物を加えて混合物を製造してもよい。この混合物に必要に応じて粉末化又は造粒などの適宜の製剤化操作を施した後、当業者に利用可能な適宜の手段により錠剤又はカプセル剤などの医薬用組成物を製造することができる。

【0016】

上記の医薬組成物の調製にあたり、上記の混合物をそのまま用いてもよいが、該混合物に必要に応じて適宜の製剤用添加物を加え、当業者に利用可能な通常の手段を用いて錠剤又はカプセル剤などを製造してもよい。例えば、錠剤は、上記混合物に賦形剤や結合剤などの製剤用添加物を加えて湿式顆粒圧縮法や直接粉末圧縮法等により調製できる。また、カプセル剤は、上記の混合物を粉末化又は顆

粒化した後、ゼラチンカプセルやHPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）カプセル等に充填することにより調製できる。本発明の医薬組成物の形態は固形剤であれば特に限定はされず、錠剤、カプセル剤の他、散剤、顆粒剤、チュアブル剤、フィルムコーティング錠、糖衣錠等のいずれであってもよい。

【0017】

上記の2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロースナトリウムとを含む混合物は、乾式または湿式のいずれの方式で混合したものでもよいが、特に該混合物に対して10~40重量%の水、エタノール及びイソプロパノール等の結合液を加えて均一に練合した練合物であることが好ましい。得られた練合物を真空乾燥した後、必要に応じて整粒し、ステアリン酸マグネシウムなどを混合して上記方法にて錠剤またはカプセル剤を調製することができる。

【0018】

上記のようにして製造される本発明の医薬組成物は、高温下での保存安定性がよく、例えば錠剤の場合、60℃の条件下で2週間保存後の2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存率は、90%以上、カプセル剤の場合、60℃の条件下で1週間保存した後の2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存率は、85%以上である。

【0019】

本発明の医薬組成物は、糖尿病疾患の治療剤として有用であり、一般的には2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムとして、通常1~600mg/日を1回~数回に分けて投与する。

【0020】

【実施例】

以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではない。

(実施例1)

2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム10

0g、乳糖 1150.0g、ヒドロキシプロピルセルロース48.0g、クロスカルメロースナトリウム（商品名：アクジゾル、旭化成（株）製）120.0gを品川式混合攪拌機にて10分混合し、精製水を400.0mL入れ練合した。その後、練合物を60℃条件下で4時間真空乾燥し、スピードミルにて整粒し、ステアリン酸マグネシウム 12.0gとをV型混合機にて混合し、菊水回転式打錠機19TUにて1錠134.0mgとして錠剤化した。

（比較例1）

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて実施例1と同様に1錠134.0mgとして錠剤化した。

（比較例2）

比較例1で得られた錠剤をガラス瓶に入れ、瓶内の空気を窒素置換した。

（比較例3）

比較例1に更にトウモロコシデンプンを加えて同様に1錠134.0mgとして錠剤化した。

【0021】

（比較試験及びその結果）

実施例1、比較例1～比較例3で得られた錠剤をそれぞれガラス瓶に入れ密栓し60℃の条件下で2週間保存した。2週間保存後の2,2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)ードデカン酸ナトリウムの含量をHPLC法により測定した。その結果を表1に示す。

【0022】

【表1】

	実施例1	比較例1	比較例2	比較例3
2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0
クロスカルメロースナトリウム	12.0	—	—	—
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	12.0	12.0	12.0
トウモロコシデンプン	—	—	—	12.0
乳糖	115.0	115.0	115.0	103.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.8	4.8	4.8	4.8
ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2	1.2	1.2
合計(mg)	134.0	134.0	134.0	134.0
60°C-2週後の残存率(%)	93.7	84.9	88.3	87.8

【0023】

クロスカルメロースナトリウムの代わりに、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを使用した比較例1は、2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの安定性が悪く、更に酸素を除去し窒素置換しての保存（比較例2）や、水分を保持する能力を持つトウモロコシデンプンの配合（比較例3）も満足のいく安定性は得られなかった。

それらに比べて、クロスカルメロースナトリウムを配合した実施例1は、60°Cの条件下で2週間保存後も安定であった。

【0024】

(実施例2)

2, 2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム1.0g、マンニット211.5g、タルク25.0g、クロスカルメロースナトリウム12.5gをV型混合機にて10分混合し混合末を得た。その混合末250.0mgをHPMCカプセル（サイズ1号）にカプセル充填機を用いて充填しカプセル剤とした。

(比較例4)

実施例2からクロスカルメロースナトリウムを除いて実施例2と同様に250.0mgのカプセル剤とした。

(比較例5)

比較例4で得られたカプセル剤をガラス瓶に入れ、瓶内の空気を窒素置換した

(比較例6)

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いて実施例2と同様に250.0mgのカプセル剤とした。

(比較例7)

クロスカルメロースナトリウムに代えて同じ崩壊剤であるカルボキシメチルスターチナトリウムを用いて実施例2と同様に250.0mgのカプセル剤とした

【0025】

(比較試験と結果)

先の錠剤の比較試験と同様に、実施例2、比較例4～7で得たカプセル剤をそれぞれ60℃の条件下で1週間保存した後の2,2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウムの残存量を測定した。その結果を表2に示す。

【0026】

【表2】

	実施例2	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
2,2-ジクロロ-1,2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸ナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
マンニット	211.5	224.0	224.0	211.5	211.5
タルク	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
クロスカルメロースナトリウム	12.5	-	-	-	-
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	-	12.5	-
カルボキシメチルスターチナトリウム	-	-	-	-	12.5
合計(mg)	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0
60℃-1週後の残存率(%)	88.5	70.1	73.5	67.7	57.6

【0027】

錠剤の結果と同様、クロスカルメロースナトリウムを配合した実施例2のカプセル剤は他の比較例のカプセル剤と比べて60℃の条件下で1週間保存後でも安

定であった。

【0028】

【発明の効果】

本発明によれば、2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸を含有する安定性の優れた医薬組成物が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸、
その塩、及びそのエステルから成る群から選択される物質とクロスカルメロース
ナトリウムとを含む混合物を含む医薬組成物。

【効果】 本発明によれば、2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-
ドデカン酸を含有する安定性の優れた医薬組成物が提供される。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000163006]

1. 変更年月日 1990年 8月20日

[変更理由] 新規登録

住 所 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号

氏 名 興和株式会社